

Année 1962

N°

89

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

BOUDON Jean-Pierre Charles Paul

né le 8 Novembre 1934 à PARIS XIII

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital d'Orléans

Présentée et soutenue publiquement le1962

" CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE MIKULICZ "

A propos d'une observation curieuse

Président : Monsieur le Professeur RENARD

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.

174, Bd St-Germain

PARIS 6ème

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

BOUDON Jean-Pierre Charles Paul

né le 8 Novembre 1934 à PARIS XIII

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital d'Orléans

Présentée et soutenue publiquement le1962

" CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE MIKULICZ "

A propos d'une observation curieuse

Président : Monsieur le Professeur RENARD

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.

174, Bd St-Germain

PARIS 6ème



MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYENLéon BINET
Membre de l'institut

ASSESEUR Jean VERNE

1. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT(P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
(Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES(F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRETANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)..	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Cliniques des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
(Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(St-Antoine	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie

	(Bichat	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque		LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
"	(Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ..		SEZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
	(Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail		DESOLLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
	(Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
	(Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
	(Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie		BINET (L.)
	(Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
	(Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAGE (F.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
"		DJOURNO (A.)
"	(Prof. à titre personnel)	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale		LEGER (L.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		CONTE (M.)
Thérapeutique		

**11. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES**

	MM.		MM.
	OLIVIER (G.)		GRANJON (A.)
	CABROL (C.)		HERVET (E.)
Anatomie	COUINAUD (G.)		LE LORIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)		MORIN (P.)
	pr. s. ch.	Obstétrique	MUSSET (R.)
	BUSSER (F.)		ROBEY (M.)
Anatomie pathologique..	GOUYOU (Ch.)		THOYER-ROZAT(J.)
	ORCEL		BREGEAT (P.)
	PAILLAS (J.)	Ophtalmologie	SARAUX (H.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)		JUDET (R.)
	BARBIER (P.)	Orthopédie	RAMADIER (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Oto-rhino-Laryngologie..	DEBAIN (J.)
	TOURNIER (P.)	Parasitologie	CHABAUD (A.)
	DESGREZ (P.),		BARCAT (J.)
Biochimie médicale	pr. s. ch.		BINET (J.P.)
	POLONOSKI (J.),		CAUCHOIX (J.)
	m. conf.		CHATELIN (C.L.)
Biologie appliquée à l'E-			DUBOST (Ch.)
ducation Physique et aux			DUBOST (Cl.)
sports	PLAS (F.)	Pathologie chirurgicale..	FAUREL (J.)
	DENOIX (P.)		FLABEAU (F.)
Carcinologie	MATHE (G.)		GERMAIN (A.)
	DUPERRAT (B.)		LOYGUE (J.)
Dermato-Syphiligraphie.			MERCADIER
Electro-Radiologie	LEDOUX-LABARD (G.)		PERROTIN (J.)
	BILSKI-PASQUIER(G)		ROBERT (H.)
Hématologie.....	DAUSSET (J.)		THOMERET (G.)
	COUJARD (R.),	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	pr. s. ch.		CROSNIER (J.)
Histologie	MAROIS (M.)		HARTMANN (L.)
	RACADOT (J.)	Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	CORNET (A.)		MAURICE (J.)
Hydrologie	BOYER (J.) ,		RICHET (G.)
	pr. s. ch.		AUSSANNAIRE (M.)
Hygiène	CORRE-HURST (Mme L.)		BCUR (H.)
	BASTIN (R.)		BOUVIER (J.)
Maladies infectieuses ..	DUPONT (V.)		BOUVRAIN (Y.)
	DEROBERTE (L.)		BRICAIRE (H.)
	pr. s. ch.		BRISAUD (H.)
	HADENGUE (A.)		BROCARD (H.)
Médecine Légale	FOURNIER (E.)		BUGE (A.)
	GUENIOT (M.)	CASTAIGNE (P.), m.conf.	
		Pathologie médicale	CATINAT (J.)
Médecine du travail ...	ALBAHARY (C.)		CONTAMIN (F.)
	LHERMITTE (F.)		COURY (C.)
Neurologie.....			FREZAL (J.)
			HOUSSET (E.)
			LAROCHE (Cl.)

	MM.		MM.
	LESOBRE (R.)		
	MACREZ (C.)		
	NICK (J.)	Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
	PEQUIGNOT (H.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	pr. s. ch.		
	ROYER (P.)	Psychiatrie infantile.....	DUCHE (D.)
	WOLFROMM (R.)		
	JOSEPH (R.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	MANDE (R.)		
Pédiatrie-Puériculture ..	MOZZICONNACCI (P.)		CERNEA (P.)
	POLONOVSKI (C.)	STOMATOLOGIE	CHAPUT (Mme A.)
	ROSSIER (A.)		m. c. agr.
Pharmacologie	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
	LECHAT (P.)		
Physiologie	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
			LAMOTTE (M.)
	GOUGEROT (L.),		
	m. c. conf.		
Physique médicale	pr. s. ch.	Urologie	QUENU (L.)
	KELLERSHOHN		

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale.....	GRASSET (J.)
	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	AMELINE (A.)		RAVINA (J.)
	pr. s. ch.		DESVIGNES (P.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique..	OFFRET (G.)
	OLIVIER (C.)		
Clinique chirurgicale	PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino-laryn-	
	POILLEUX (F.)	gologique	MADURO (R.)
	ROUX (M.)		
	VERNE (J.M.)	Clinique pédiatrique et	
	DOMART (A.)	puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.)	Clinique psychiatrique...	BARUK (H.)
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique.....	KUSS (R.)
	THIEFFRY (S.)	Médecine Légale	GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.)	Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)	Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Melle CHAINTREUIL(G) Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-

A MON EPOUSE

A OLIVIER et CHRISTOPHE,

Bien faible témoignage de mon amour.

A MES PARENTS,

qu'ils veuillent bien trouver là, l'expression
de ma reconnaissance et de mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENARD

Professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté
de Médecine de Paris

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur.

En remerciement du très grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESVIGNES

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Ophthalmologiste des Hôpitaux de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Auquel nous devons tant.

Hommages respectueux.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

- Monsieur le Docteur JANET
- Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS
- Monsieur le Docteur NOUAILLES
- Monsieur le Docteur MIALARET
- Monsieur le Professeur Agrégé DESVIGNES.

A MES MAITRES DU CENTRE REGIONAL HOSPITALIER D'ORLEANS.

A MES CAMARADES D'INTERNAT. A TOUS MES AMIS

I N T R O D U C T I O N

L'observation princeps de ce qui sera plus tard appelé " Syndrome de MICKULICZ " a été publiée le 23 Février 1888 par J. Von MICKULICZ, au Verein für Wissenschaftliche Heilkunde, de Königsberg.

Elle fut suivie d'un nombre impressionnant de publications, émanant de médecins de tous pays. Le résultat, à l'époque, en fut une grande confusion qui dura jusqu'à ce que Von MICKULICZ, en 1892, voulut bien apporter une définition au Syndrome initialement décrit par lui :

" gonflement ou hypertrophie, bilatérale et symétrique des glandes lacrymales et salivaires, d'allure chronique ".

Cette définition a eu l'intérêt d'éliminer de la littérature de trop nombreuses formes cliniques; Elle n'a cependant pas résolu le problème capital du syndrome de MICKULICZ :

S'agit-il d'une maladie, entité morbide, bien définie et jusqu'à présent cryptogénétique, ou bien

S'agit-il de l'expression locale et en l'occurrence lacrymale et salivaire d'une maladie générale ?

Pour résoudre ce deuxième point, nous adopterons une formule simple de DREYFUS et ABOULKER :

" Sous le nom de syndrome de MICKULICZ, on range toute affection chronique du complexe lacrymosalivaire et on oppose à ce syndrome (dont le diagnostic étiologique est dans ce cas plus ou moins élucidé), les cas dont l'étiologie reste obscure et qu'on appelle Maladie de MICKULICZ " .

Nous pensons que ces deux formules, l'une de MICKULICZ lui-même, l'autre de DREYFUS et ABOULKER, limitent le sujet dans un cadre suffisamment précis.

Notre but est, certes de contribuer à aider ceux qui pensent que la " Maladie " doit perdre beaucoup en faveur du " Syndrome " - Et il faut bien dire que les méthodes d'investigation clinique et une grande patience à suivre ces malades permettent le plus souvent de découvrir une étiologie précise, prouvant ainsi que cette hypertrophie lacrymo-salivaire n'est que le masque sous lequel se cache une affection plus complexe.

Mais l'originalité de notre observation, que nous devons à la bonté de Monsieur le Professeur DESVIGNES, tient à l'association d'un réticulo-lympho-sarcome se manifestant sous la forme d'un syndrome de MICKULICZ, avec une maladie cutanée de VON RECKLINGHAUSEN.

De fait, il nous apparait intéressant d'étudier les possibilités d'incidence qu'aurait pu avoir l'ablation chirurgicale d'une tumeur royale dans la génèse d'une néoformation maligne.

H I S T O R I Q U E =====

C'est en 1888 que MICKULICZ présenta un homme de 42 ans " atteint de tumeurs multiples lesquelles intéressent principalement les glandes lacrymales et les glandes parotides " .

Il faut attendre 1892 pour que, réalisant un travail d'ensemble, MICKULICZ individualise l'affection, qu'ont redécrite entre temps HALTENHOFF en 1889 et FUCHS en 1891. Elle est ainsi bien séparée des tumeurs lymphadéniques et des lymphosarcomes des glandes salivaires et des glandes lacrymales.

Avant cette date quelques rares observations relatant une hypertrophie symétrique des glandes lacrymales peuvent être retrouvées :

Arnold VON BECKER 1872 - GALIASCH 1874 - ABADIE 1880 - REYMOND 1881 . En 1886, POWER avait rapporté le cas d'un jeune homme présentant une tuméfaction symétrique des glandes lacrymales, de même FROST, mais aucun de ces auteurs ne signale une hypertrophie concomitante des glandes salivaires.

MICKULICZ fut donc le premier qui essaya d'établir une relation entre la tuméfaction chronique des glandes lacrymales et salivaires. Selon son idée, cette hyperplasie était liée à une infection chronique de ces glandes, propagée par voie muqueuse.

De nombreuses observations suivirent :

En 1893 DEBIERRE en France, SNELL en Angleterre. En 1896, TIETZE signale un cas intéressant dans lequel la tuméfaction parotidienne n'a été suivie que quatre ans plus tard par la tuméfaction des glandes lacrymales.

En 1897 paraît un important travail de KRÜMMEL avec vingt et un cas rapportés. De même HIRSCH en 1898 et HACKEL en 1903.

En fait, 1904 marque un tournant très net dans l'histoire de l'affection : en effet c'est cette année là que SNEGUIREFF publie des travaux dans lesquels, refusant de voir dans la maladie de MICKULICZ une entité morbide, il propose qu'on en face un syndrome - ce en quoi il a été suivi par la plupart des auteurs qui se sont attachés à l'étude de ce sujet.

WALLENFANG (1904) et VAN DUYSE (1905) ont émis l'opinion qu'il existait entre la tumeur des glandes salivaires et lacrymales d'une part et la pseudoleucémie généralisée d'autre part, une série ininterrompue d'échelons. Il s'agirait pour ces auteurs de lymphadénie localisée.

En 1904, APERT publie un cas d'hypertrophie parotidienne associée à une insuffisance thyroïdienne et testiculaire chez un enfant.

l'hypothèse toute nouvelle d'une origine endocrinienne est soulevée , reprise en 1908 par de JONG et JOSEPH et défendue par BERTHON dans sa thèse de 1911.

Le 2 novembre 1904 MARCUSE présente à la Société de Médecine Berlinoise un garçon de 11 ans atteint de " Maladie" de MICKULICZ, en insistant sur l'abolition presque complète des sécrétions salivaires et lacrymales. Ce fait avait déjà été signalé par SNELL en 1893, qui observa chez son malade une sècheresse particulière de la bouche et de la langue.

Ces faits sont confirmés par l'observation de RANZI (1905) LACOUR et BARJON (1909) - SICARD et LEBLANC (1912) - PORTMANN (1920) Mac KENZIE (1920) - SABRALES (1923) - WEYLAND (1924), entre autres. Un fait nouveau en 1909 : FRENKEL signale à diverses reprises une hypertrophie salivaire physiologique qu'il sépare du syndrome de MICKULICZ - Mais il faut avouer qu'à la lecture de la thèse soutenue par son élève SARDA-1912 - on ne retrouve en fait dans les quinze observations présentées que trois ou quatre syndromes de MICKULICZ vrais, tels que ce dernier l'a décrit. SARDA en vient même à nier l'existence du syndrome de MICKULICZ, ce qui, sans doute, représente une position trop catégorique.

Le problème en était resté à ce stade, lorsque récemment ABOULKER ET DREYFUS définissent, de façon particulièrement claire le problème des syndromes de MICKULICZ:

" Sous le nom de syndrome de MICKULICZ, on range toute affection chronique du complexe lacrymo-salivaire, et on oppose à ce syndrome (dont l'étiologie a été clairement reconnue), les

" Maladie de

Depuis lors, les travaux de m. PIETZCH sur l'atteinte parotidienne au cours de la leucémie (1944) de FRONTEAU, sur le syndrome de MICKULICZ au cours de la leucémie à plasmocytes (1948), de BARTOLI (Thèse 1950) et les derniers travaux du Professeur DESVIGNES qui font l'objet de cette thèse et qu'il a eu l'extrême obligeance de nous faire connaître, ne font qu'accentuer cette tendance.

La conclusion de cet exposé historique sera donc que devant toute maladie de MICKULICZ il faut rechercher toutes les étiologies possibles, en sachant que parfois, il faut attendre longtemps avant que n'apparaissent les stigmates cliniques ou biologiques d'une affection générale qui , jusque là,n'était qu'à expression locale.

ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE

LES ELEMENTS DU SYNDROME

=====

LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Elles sont variables. Parfois découverte à l'occasion d'un examen systématique; ailleurs ce sont des raisons purement esthétiques qui amènent à découvrir un syndrome de MICKULICZ. Parfois, et c'est le cas pour notre malade, c'est une occlusion complète des fentes palpébrales par tumeur des glandes lacrymales qui est à l'origine de la découverte.

LES FAITS CLINIQUES

L'hypertrophie lacrymo-salivaire se produit à tout âge, mais on peut noter un maximum de fréquence entre 20 et 30 ans.

Cette hypertrophie est absolument isolée, apyrétique, sans trouble de l'état général, indolore, simple gêne à l'ouverture des paupières.

En effet, les glandes les premières atteintes sont généralement les glandes lacrymales. Elles se manifestent sous la forme d'une tuméfaction siégeant sous le rebord orbitaire, et relativement en général pas le volume d'une amande.

Elles déterminent par contre souvent un ptosis.

La fente palpébrale prend la forme d'une virgule à grosse extrémité interne.

Cette tumeur bilatérale, est mobile, n'adhérant ni sur les plans superficiels ni sur les plans profonds. La peau en regard est souple, de coloration normale. La consistance des glandes lacrymales hypertrophiées est élastique, molle; leur palpation n'éveille aucune douleur.

La tentative d'éversion de la paupière supérieure provoque la saillie de la glande lacrymale dans le cul de sac conjonctival supérieur et externe.

La conjonctive est normale, parfois un peu sèche et irritée. Lorsque son degré d'irritation est important, ce peut-être la première manifestation pour laquelle le malade vient consulter. L'attention peut même parfois être attirée par la présence de petits lymphomes isolés au niveau du périoste orbitaire et surtout des paupières et des conjonctives répondant alors aux glandes lacrymales accessoires de KRAUSE.

L'examen radiologique, n'a vraiment donné des résultats intéressants que dans un seul cas de MARQUEZ :

de face : 2 ombres épaisses au niveau des rebords orbitaires supérieurs et se prolongeant au dessous d'eux

de profil : les ombres sont nettement indépendantes de la paroi osseuse.

Si nous ~~nous~~ sommes permis d'insister sur l'hypertrophie lacrymale, c'est que cette dernière doit toujours être vérifiée exacte avant de parler de la maladie ou du syndrome de MICKULICZ devant un syndrome pluriglandulaire.

C'est en général secondairement et parfois après de nombreuses années que sont atteintes les parotides. Leur degré d'hypertrophie va de la taille d'une noix à celle d'une orange; leur consistance est rarement molle, souvent renitente, parfois dure, mais n'entraîne jamais de compression vasculo-nerveuse.

Les glandes sous-maxillaires et sublinguales sont atteintes de la même façon.

Parfois existe également une hypertrophie des glandes salivaires accessoires, en avant des masseters, si elles appartiennent aux parotides, sous la pointe de la langue s'il s'agit des glandes de BLANDIN NÜHIN, ou encore au niveau de la face postérieure des lèvres et de la face interne des joues, représentant les glandes retromalaires hypertrophiées. Enfin, au niveau du palais, on peut retrouver la glande palatine, augmentée de volume, à un point tel que peut se poser le diagnostic de cette tumeur palatine : thèse de FRONTEAU (Paris 1948)

Mais il est exceptionnel de rencontrer une atteinte généralisée de ces diverses glandes salivaires chez le même sujet. Dans tous les cas l'hypertrophie est lente, progressive, isolée, à l'exception des rarissimes cas de MINELLI, de SEJOURNET, et de KÜLBS.

Les sécrétions salivaires et lacrymales peuvent-être normales, diminuées ou inexistantes. Dans ces deux derniers cas, existe une sécheresse des muqueuses buccales associée ou non à une sécheresse des conjonctives, ayant une incidence respectivement pour la déglutition et pour la préservation conjonctivale.

Il faut insister sur le caractère strictement lacrymo-salivaire de l'hypertrophie, tout au moins dans la maladie de MICKULICZ vraie ; ne sont trouvés :

- ni hépato-splénomégalie
- ni hypertrophie ganglionnaire
- la formule cytologique sanguine est normale.

LES FORMES CLINIQUES

=====

LES FORMES SELON LE DEBUT :

Soit lacrymal, soit salivaire. En général, dans ce dernier cas, l'atteinte est en premier lieu parotidienne puis sous maxillaire, parfois sublinguale. Exceptionnellement la maladie se manifeste par l'hypertrophie de la glande palatine.

LES FORMES SELON LA LOCALISATION :

Certaines hypertrophies sont cliniquement isolées : lacrymales respectant les glandes salivaires ou vice versa. MICKULICZ du reste n'admet pas dans le cadre de " sa maladie " les formes salivaires isolées, ce qu'il fait savoir par la plume de son élève CHEINISSE :

" L'hypertrophie des glandes lacrymales est généralement le phénomène primordial et elle peut le rester longtemps. On peut admettre aussi à priori que l'affection est susceptible de se limiter aux glandes lacrymales et MICKULICZ serait porté à croire que l'observation de POWER et celle d'ARNOLD - BECKER appartiennent à cette catégorie de faits.

" Il est par contre difficile de faire entrer dans le cadre de la maladie de MICKULICZ, les cas où la tuméfaction n'intéresse que les glandes salivaires, les glandes lacrymales restant complètement intactes ".

En dépit de cette prise de position sans équivoque nous devons admettre quelques exceptions basées sur des constatations anatomopathologiques, d'autant plus (et c'est le cas de l'observation de FIETZE) les glandes lacrymales peuvent être atteintes à leur tour mais fort longtemps après l'atteinte des glandes salivaires (4 ans).

LES FORMES SELON L'EVOLUTION :

Classiquement longue. Peut cependant prendre une allure aiguë avec douleurs, céphalées, fièvre, atteinte profonde de l'état général, posant la diagnostic avec les oreillons. (observations de MASSARY et TOCHMANN)

A l'opposé existent des formes extrêmement lentes.

LES FORMES ASSOCIEES :

à un syndrome pluriglandulaire : thyroïdes et glandes génitales.

A un syndrome sympathicotonique : Tachycardie régulière permanente avec absence du réflexe oculo-cardiaque, absence d'excitation du pneumogastrique par la pilocarpine et syndrome pluriglandulaire frustré.

LES FORMES HISTOLOGIQUES :

Selon UGO-STROPPATO et HEINECKE on pourrait décrire deux formes anatomo-pathologiques :

- une forme lymphomateuse qui correspond au syndrome clinique décrit;
- une forme granulomateuse, d'évolution plus rapide de caractère clinique plus complet, souvent en rapport dans ce cas avec une tuberculose.

UNE FORME PARTICULIERE : à la limite du syndrome tel que MICKULICZ

l'a décrit : l'atteinte parotidienne unilatérale telle celle décrite par WEYLAND, où l'une des parotide était hypertrophiée, l'autre atrophiée.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

=====

Il est évident que ces deux éléments sont étroitement dépendants de l'étiologie du syndrome.

D'une façon générale, on peut dire qu'ils sont bons lorsqu'il s'agit d'une maladie de MICKULICZ vraie, c'est-à-dire très rarement. Ils sont encore bons dans les cas dits physiologiques de FRENKEL où les principales complications sont d'ordre mécanique : par abaissement des paupières supérieures sous l'action des glandes lacrymales d'une part et d'autre part, par hyposécrétion lacrymale et salivaire entraînant kératite, conjonctivite ou rhinopharyngite. Eventualités dont il faut souligner l'extrême rareté.

La régression de l'hypertrophie lacrymosalivaire peut encore se voir, notamment au décours d'une maladie infectieuse qui en était à l'origine .

L'évolution vers l'aggravation est en règle toujours à redouter : non pas, par transformation maligne en leucémie ou pseudo leucémie comme le dit VALIERE VIALEIX, mais bien par les manifestations, d'apparition souvent tardive, d'une affection générale jusque là restée latente (Telles les ponctions sternales avec

examen médullaire des observations de FRONTEAU, telles les biopsies des deux observations de BARTOLI) Telle l'observation que nous rapportons.

Ceci nous amène à étudier le chapitre évidemment le plus important : celui de l'étiologie des hypertrophies lacrymo-salivaires.

LE DIAGNOSTIC

=====

POSITIF : est en règle facile. C'est la définition même de la maladie : hypertrophie chronique bilatérale des glandes lacrymales et salivaires principales ainsi qu'accessaires.

DIFFERENTIEL :

L'inflammation aiguë ou subaiguë touchant à la fois les glandes salivaires et lacrymales, et ne retrocédant pas, pourrait seule preter à confusion. Cette éventualité assez exceptionnelle, pourrait être le fait :

- des oreillons - de la grippe - d'une amygdalite, d'une rougeole, de la scarlatine, de certains rhumatismes, enfin et plus rarement encore du typhus.

En fait les seules difficultés diagnostiques se rencontrent dans certaines formes incomplètes et notamment lacrymales : Il faut alors éliminer.:

1°/ - Les dacryoadénites aiguës ayant passé à la chronicité mais l'anamnèse retrouve l'épisode aigu primitif.

De plus l'évolution n'est jamais très longue depuis l'antibiothérapie.

2°/ - La tuberculose de la glande lacrymale dans sa forme

- 3°/ - Il en est de même pour la syphilis; où les examens sérologiques spécifiques seront d'un appoint indiscutable.
- 4°/ - Les néoplasies des glandes lacrymales, sont exceptionnellement bilatérales dans leur forme primitive. Seuls peuvent prêter à confusion le lymphadénome et le lymphosarcome mais ils entrent alors dans le cadre du syndrome de MICKULICZ.
- 5°/ - Nous ne ferons que citer les parotidites toxiques, au Plomb, au cuivre, au mercure ou à l'Iode, mais dont le contexte clinique est suffisamment évocateur.
- 6°/ - Quant à l'hypertrophie salivaire physiologique de FRENKEL que son élève SARDA (1912) dénomme maladie de " MICKULICZ physiologique tardive ", nous ne saurons en parler qu'avec la plus grande prudence, aucun examen anatomopathologique n'ayant confirmé le diagnostic de ces tumeurs dites physiologiques.

Au total, chaque pas nous pose le problème de l'alternative " Syndrome ou maladie ". Et nous avons vu que la seule façon de résoudre ce problème était la mise en évidence d'une étiologie précise des hypertrophies lacrymo salivaires.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

=====

Les affections capables de se manifester par une hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires sont multiples et ont tour à tour été considérées comme exclusives du syndrome de MICKULICZ. Ces tendances excessives tendent à disparaître et on considère actuellement que l'hypertrophie lacrymo salivaire n'est le plus souvent que l'expression clinique d'un nombre assez grand de maladies générales.

Nous citerons :

1°/ - La Tuberculose : Elle a été à l'origine de nombreuses publications. Et si l'histologie a montré " des noyaux dispersés dans toute la glande, constitués à la périphérie par des cellules rondes au centre par des cellules épithélioïdes et géantes ", il n'en reste pas moins que le BK n'a été retrouvé qu'exceptionnellement. De plus, on peut trouver curieux que la tuberculose, si fréquente dans ses diverses formes anatomocliniques, ne donne pas plus souvent une hypertrophie lacrymo-salivaire, dont le caractère principal est bien encore sa rareté.

La description d'une " fièvre uvéo-parotidienne " par HEERFORDT en 1909, souvent compliquée d'une paralysie des nerfs cérébro-spinaux, a encore compliqué le problème, d'autant que parfois, s'associe à l'hypertrophie parotidienne avec sécheresse de la bouche, une atteinte lacrymale.

Mais, en dépit de la coexistence, rare il est vrai, de lésions viscérales tuberculeuses, il ne semble pas et quoiqu'en pense HEERFORDT, que cette uvéo-parotide puisse être rattachée à la tuberculose. L'opinion de PAUTRIER qui veut en faire une forme clinique de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, semble plus proche de la vérité. En effet, les lésions cutanées du Syndrome d'HEERFORDT sont le plus souvent des " sarcoïdes et les lésions osseuses et ganglionnaires concomitantes jouent en faveur de ce diagnostic.

L'histologie se rapproche beaucoup de celle du syndrome de MICKULICZ surtout dans sa forme granulomateuse. Son origine serait due à un virus particulier, non encore isolé. Ajoutons toutefois que certains auteurs tendent à revenir à la signification de " Tuberculose atypique " qu'HEERFORDT attachait à son syndrome (DEJEAN), mais cela est encore loin d'être prouvé.

Nous concluerons en disant que le syndrome d'HEERFORDT n'est qu'une forme clinique du syndrome de MICKULICZ et que tout deux sont " un mode réactionnel particulier du tissu réticulo-endothélial " (PUSCARIN et CAZARESCU). Enfin comme l'a écrit P. CAMUS : " il y a moins entre ces deux symptômes un problème de diagnostic différentiel qu'un problème de parenté morbide ".

En tout cas, la tuberculose ne peut être mise en cause que dans un nombre limité de cas, eux mêmes mal prouvés.

2°/ - La syphilis : JEANSELME, puis HUET et DESBROUSSES, ont beaucoup insisté sur cette étiologie citant un syndrome de MICKULICZ coexistant avec une syphilis tertiaire et ayant guéri avec elle par traitement spécifique (1928)

D'autre part certains syndromes de MICKULICZ ont une sérologie positive et guérissent avec un traitement spécifique.

Là encore, nous pouvons nous étonner, à juste titre nous semble-t'il qu'une maladie aussi répandue que la syphilis ne donne pas plus de syndromes de MICKULICZ.

3°/ - Certaines observations décrivent, la coexistence d'un syndrome de MICKULICZ avec :

- une maladie de BASEDOW
- une démence précoce
- une encéphalite épidémique

4°/ - Les hémopathies nous apparaissent plus intéressantes car incontestablement les plus fréquemment rencontrées. Et on retrouve :

Ia leucose myéloïde avec sa splénomégalie, sa formule médullaire bigarrée.

Son absence d'adénopathie, et au point de vue du sang périphérique : une hyperleucocytose avec mononucléose granuleuse (thèse PIETZSCH - 1944)

la leucose lymphoïde, avec ses volumineuses adénopathies mais sans splénomégalie.

La leucose à plasmocytes (Cas de FRONTEAU - 1948)

Dans toutes ces affections, le syndrome de MICKULICZ est souvent la première manifestation clinique de la maladie.

FRONTEAU insiste à juste titre dans sa thèse, sur la ponction sternale qui lui a permis de découvrir une leucose à plasmocytes alors que sa seule traduction clinique en était, alors, une hypertrophie lacrymosalivaire pure.

Bien souvent le syndrome de MICKULICZ est le premier élément clinique d'une maladie de HODGKIN ou pseudoleucémie. Ultérieurement apparaissent les autres signes de la maladie : splénomégalie. - Fièvre - prurit. Parfois ils ne sont cependant pas au complet.

. Sans tomber dans l'intrangisance de VAN DUYSE qui prétend que le syndrome de MICKULICZ n'est que le premier stade d'une maladie de HODGKIN, il nous semble plus sage d'insister surtout sur la nécessité d'examens spécialisés et répétés en cas d'hypertrophie lacrymo-salivaire.

L'interêt de ces axamens entrepris à titre systématique est de montrer l'existence d'un lymphosarcome :

- observation de RAYBAUD

de VAN DER STRAETEN (avec lymphome orbitaire)

de BARTOLI (thèse 1950 - Paris)

et un cas de KALT avec hémorragie locale.

On peut enfin y ajouter les tumeurs malignes épithéliomateuses (un cas rapporté par monsieur le Professeur DESVIGNES qui nous semble être encore unique dans la littérature déjà pourtant extrêmement importante du syndrome de MICKULICZ.)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

=====

La maladie de MICKULICZ vraie, phénomène devenu exceptionnel, bénéficie néanmoins d'une structure anatomo-pathologique spécifique et théoriquement pathognomonique.

Classiquement, il s'agit de lésions de type inflammatoire touchant le tissu conjonctif et d'une hyperplasie des noyaux lymphoïdes des glandes lacrymales et salivaires.

Macroscopiquement : la morphologie et la consistance sont normales ou subnormales. La disposition lobulaire ne disparaissant qu'à un stade avancé.

Microscopiquement : Fibrilles conjonctives nombreuses se groupant autour des fins vaisseaux artériels et veineux et formant des mailles qui vont en s'affinant au fur et à mesure que l'on s'éloigne des dits vaisseaux.

A côté de lymphocytes on trouve des leucocytes polynucléaires, quelques macrophages, puis des masses protoplasmiques, rappelant les cellules géantes enfin quelques eosinophiles. Ceci autour des vaisseaux.

Plus loin, là où le tissu conjonctif a disparu on ne retrouve que des amas de lymphocytes et un tissu lymphatique presque pur.

Sur le plan évolutif, au début seuls les vaisseaux et les canaux excréteurs sont entourés par les amas lymphocytaires. Puis l'infiltration progresse se glissant entre les amas qu'elle écarte et comprime, s'étend entre les cloisons interlobulaires, puis dans le tissu interstitiel.

Enfin le tissu glandulaire disparaît complètement et dans une ultime phase se produit une véritable cirrhose des glandes salivaires et lacrymales avec remplacement du tissu lymphocytaire par du tissu conjonctif.

Certains auteurs : HEINECK et surtout UGO - STOPPATO ont voulu décrire, à côté de cette forme lymphomateuse, une forme granulomateuse, où se formeraient des nodules ayant la structure typique du nodule tuberculeux - Le tissu glandulaire y serait complètement détruit et remplacé par ce tissu granulomateux qui se transforme lui même en tissu fibreux.

Si nous avons insisté autant sur l'anatomo-pathologie de la maladie de MICKULICZ vraie, c'est que nous pensons que seule, elle doit servir de critère au diagnostic de Maladie de MICKULICZ vraie. L'histologie de toute hypertrophie lacrymosalivaire s'impose donc. Seule elle permet de préciser l'étiologie précise de cette hypertrophie.

En cas de tuberculose, on trouve un tissu granulomateux caractérisé par des nodules de type tuberculeux, tissu épithélioïde avec cellules géantes et lym-

Mais bien souvent le BK n'est pas retrouvé même après inoculation au cobaye.

En cas de syphilis, il n'existe aucune description anatomopathologique.

En cas de leucose, le tissu est du type lymphomateux diffus.

En cas de lymphosarcome : cellules monstrueuses en caryokinèse se rapprochant du type sarcomateux.

Dans un cas de maladie de HODGKIN ,LE ROY a retrouvé la tableau typique du lymphogranulome avec sa tendance à la nécrose jeune.

Enfin, citons le cas, unique dans la littérature, d'un épithélioma atypique, à cellules claires, de la glande lacrymale, rapporté par BARTOLI dans sa thèse (1950).

Pour notre part, nous rapportons l'observation d'un syndrome de MICKULICZ, dont l'anatomopathologie seule, a permis de préciser qu'il s'agissait d'une réticulolympho-sarcomatose.

PATHOGENIE DU SYNDROME DE MICKULICZ

=====

Du point de vue historique, MICKULICZ lui-même a affirmé l'origine infectieuse de la " maladie " qu'il a le premier décrite, le point de départ étant conjonctival . MICHAËL rapporte d'ailleurs un cas venant après une fièvre typhoïde.

La syphilis et la tuberculose ont été, chacune, incriminées. Mais bien souvent, la preuve n'a pu en être apportée.

Deux interprétations nous apparaissent plus intéressantes dans la mesure où elles expliquent l'hypertrophie simultanée des glandes salivaires et lacrymales.

La première, endocrinienne, et de participation sympathique explique l'atteinte simultanée des trois glandes par le fait que les trois noyaux sympathiques lacrymal, et salivaires ont une origine très proche dans le bulbe et dans la moelle, expliquant leur atteinte dans un même temps par un facteur infectieux ou toxique.

La seconde de RIELUN tente d'expliquer l'atteinte du tissu lymphocytaire des glandes par une sensibilisation élective à une toxine, partant d'un point quelconque de l'organisme.

O B S E R V A T I O N

=====

Monsieur G..., soixante dix ans, consulte en Janvier 1961 le Professeur DESVIGNES pour une occlusion complète des yeux par tumeurs des paupières supérieures.

Antécédents personnels : Une seule affection : une maladie cutanée de VON RECKLINGHAUSEN évoluant depuis l'enfance.

Antécédents Familiaux : Il ne semble exister aucun syndrome cutané de VON RECKLINGHAUSEN ni chez les ascendants directs ni chez les enfants du malade, au nombre de 3, bien portants. Cependant il ne nous a pas été possible de les examiner, notamment de les tester à la lumière de WOOD.

Histoire de la maladie :

C'est à l'occasion d'une occlusion complète des yeux, par chute des paupières supérieures que le malade est amené à consulter.

Découverte en Juin 1959, cette occlusion, d'abord progressive, évolue rapidement dans les mois suivants, pour devenir totale au début de l'année 1961.

Il faut souligner que l'ablation chirurgicale d'une tumeur cutanée situe exactement dans le temps l'accroissement rapidement évolutif des tumeurs des paupières supérieures.

L'EXAMEN CLINIQUE A L'ENTREE DANS LE SERVICE.

I - Dès l'inspection, le syndrome de MICKULICZ s'impose comme diagnostique. En effet, il existe une hypertrophie bilatérale et symétrique des glandes lacrymales, telle que l'occlusion des yeux est complète. Les glandes parotides sont toutes deux augmentées de volume et sensiblement symétriques. Par contre l'hypertrophie de la glande sous maxillaire gauche est beaucoup plus accentuée que celle de droite. Quant aux glandes sublinguales, elles ne semblent pas touchées, tout au moins macroscopiquement.

A la palpation, toutes ces tumeurs ont la même consistance, dure, homogène, les mêmes limites nettes, la même mobilité sur tous les plans. Il faut cependant noter, au niveau de chacune des deux paupières supérieures, l'existence de deux tumeurs arrondies, bien limitées, bien séparées,

II - D'autre part, et dès l'inspection apparaît avec évidence une maladie cutanée de VON RECKLINGHAUSEN, de symptomatologie très riche et très complète. S'associent en effet des lésions cutanées pigmentaires, des tumeurs des téguments, des tumeurs nerveuses.

Les lésions cutanées pigmentaires, sous la forme de taches " café au lait " siègent sur toute la surface des téguments.

A limites nettes, de tailles variables, elles sont non surelevées, indolores et non prurigineuses. Présentes aussi loin qu'on remonte les souvenirs du malade, elles sont devenues avec les années plus nombreuses et de coloration franchement brune.

Il faut encore noter l'absence de leucodermie, d'achromie l'absence d'altération pigmentaire des cheveux, des cils, des sourcils; enfin, au niveau de la cicatrice de la biopsie d'une tumeur cutanée, une zone d'atrophie cutanée.

Les tumeurs des téguments sont cutanées et muqueuses. Les tumeurs cutanées sont évidentes. Molles ou élastiques elles sont souvent pédonculées, de volume variable. Parfaitement indolores, elles sont recouvertes d'une peau normale. Plus nombreuses sur le thorax et sur l'abdomen, elles respectent les paumes des mains et les plantes des pieds. Quant à la tumeur royale, il est impossible de certifier que c'est elle qui a été enlevée chirurgicalement.

Il existe une tumeur muqueuse dans le cul de sac conjonctival supérieur gauche, découverte après l'intervention chirurgicale.

Les tumeurs nerveuses existent certainement. La palpation trouve sous les biceps, et disposés de façon approximativement symétrique un neurofibrome du médian de chaque côté.

III - Tout examen ophtalmologique à ce stade est rendu impossible par l'occlusion complète des yeux.

IV - Par contre, l'examen général du malade apporte de précieux renseignements :

La polyadénomégalie est réelle. Les ganglions sont de tailles variables mais ne dépassent pas celles d'une noix. Tous sont durs, mobiles, indolores, roulant sous le doigt, sans péri-

Leur siège est cervical, jugulo-carotidien, sus claviculaire, sous axillaire, inguinal. Ils sont de plus bilatéraux, mais non symétriques.

A cette polyadénomagalie s'associe une splénomégalie, percutable et palpable sur deux travers de doigt. La rate hypertrophiée est de consistance dure mais reste mobile et indolore.

Le foie ne semble pas hypertrophié de façon pathologique.

Sur le plan neurologique tout semble normal. La force musculaire, les sensibilités, les réflexes ostéotendineux sont normaux. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés. Les réflexes cutanés abdominaux et crémastériens sont normaux.

Le coeur est régulier et bat à 80 par minute

La tension artérielle est à 15/10

La courbe thermique est régulière à 37 °

Enfin, restent à signaler l'existence de douleurs osseuses localisées dans la colonne lombaire, une très discrète asthénie, l'absence de tout amaigrissement, en bref un état général assez bien conservé.

Au terme de cet examen, le diagnostic posé est celui de syndrome de MICKULICZ, survenu sur un terrain particulier : à savoir une neurofibromatose.

Il importe dès lors d'une part de découvrir l'étiologie du syndrome de MICKULICZ, d'autre part de préciser l'étendue des lésions liées à la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN.

Le contexte clinique évoque d'emblée une hémopathie ou une affection des organes hématopoïétiques. Dans un double but, diagnostique et thérapeutique, l'exérèse des tumeurs des paupières supérieures apparaît nécessaire. Auparavant un cer-

- Compte rendu opératoire du Professeur DESVIGNES :

Ablation des glandes lacrymales et biopsie ODG.

OG : incision orbitaire le long du rebord orbitaire supérieur de 3 cm. Saignement abondant.

Incision du fascia orbitaire au ras du bord libre osseux.

Morcellement de la glande lacrymale et extirpation de nodules (Anapath) Pénisulfa - Suture en 2 plans

OD : extirpation des deux nodules sous la conjonctive palpébrale supérieure injection sous cutanée du broyat dans l'oreille d'un lapin.

Comptes Rendus anatomopathologiques.

1°) - Les deux nodules du côté gauche sont des nodules tumoraux richement cellulaires et très homogènes. Ils sont gros comme une noisette ou un noyau de cerise.

Chacun est constitué par une masse de cellules rondes que séparent une trame hyaline extrêmement pauvre. Les cellules sont pratiquement réduites à leurs noyaux ovoïdes ou arrondis, monomorphes, à chromatine assez fine. Ça et là on distingue des éléments un peu plus volumineux à cytoplasme plus abondant à noyau plus grands qui paraissent de la lignée réticulaire alors que tous les autres éléments sont lymphocytaires. Les mitoses sont peu nombreuses, les noyaux monstrueux, rares.

2°) - La glande lacrymale gauche

Il ne persiste aucune trace de tissu glandulaire. Le prélèvement est entièrement constitué par une nappe de cellules rondes très analogues à celles du nodule sous cutané.

3°) - Le nodule du côté droit ; est un peu plus petit que les deux nodules du côté gauche et la structure est identique, nappe lymphocytaire, ponctuée çà et là des cellules réticulaires avec une trame extrêmement pauvre.

4°) - La glande lacrymale du côté droit est un nodule tumoral de la taille d'un gros pois ou d'un grain de haricot, homogène et de même structure que la glande lacrymale droite.

Conclusion :

Les différents prélèvements ne montrent pas de lésion cutanée type RECKLINGHAUSEN. Par contre, les deux glandes lacrymales et les deux nodules sous cutanés prélevés à leur voisinage sont tumoraux et paraissent des localisations multiples d'un lymphosarcome.

Les lames sont confiées à Monsieur le Professeur Agrégé OFFRET qui répond : " Il s'agit effectivement d'un Réticulo-lympho-sarcome ".

Au total, il s'agit bien d'un syndrome de MICKULICZ dont l'étiologie est un Réticulolymphosarcome. D'autres examens viennent encore confirmer ce diagnostic :

Certains cependant n'apportent aucun élément :

- D'une part au niveau de l'injection du broyat dans l'oreille du lapin se développe une escarre noirâtre et dure liée à la présence de protéines étrangères mais dépourvue de tout signe infectieux.

La culture d'une ponction de la tumeur sous maxillaire gauche ne pousse pas. Il est vrai aussi qu'aucun élément cellulaire anormal n'est retrouvé après étalement et coloration d'une partie du produit de la ponction.

La siallographie de la glande maxillaire gauche montre une glande sous maxillaire normale, mais comprimée contre le maxillaire inférieur par une volumineuse adénopathie.

La réaction de BW est négative.

D'autre part, en ce qui concerne les examens du sang :

- Les G.R. se situent aux alentours de 4.600.000
- Les G.B. aux alentours de 5000, répartis comme suit :

P. neutro : 70 %

eosino : 7%

Baso : 0

Lympho	(p et m)	{	
		}	23%
Grands lympho		(	

- Par contre la vitesse de sédimentation est fortement accélérée

VS heures	27.1.61	3.2.61	21.2.61
1	41 mm	68mm	60mm
2	71 mm	105mm	95mm
24	120mm	123mm	125mm

- La ponction sternale est dans l'ensemble normale :

<u>Granulocytes en %</u>		<u>Normoblastes en %</u>	
Poly	N : 24	Proérythroblastes :	0
	E : 6	Erythroblastes B :	1
	B : 0	Erythropolychrome :	5
Mélamyélo	N : 20	Erythroorthochrome :	10
	E : 0	<u>Leucocytes hyalins en %</u>	
	B : 0	Mono :	0
Myélo :	N : 11	Cellules histiocy- taire :	2
	E : 6	Plasmocytes:	1 lymphocytes : 11
	B : 0	Cellules anormales :	
Promyélo :	2	mégalo :	0 leucose : 0
Myéloblaste :	0		

Donc, pas de cellules atypiques visibles à la ponction sternale,
On note seulement une augmentation des éléments éosinophiles
d'ailleurs également retrouvée dans le sang périphérique.

En conclusion, l'ablation des glandes lacrymales hypertrophiées a
permis d'une part d'apporter la certitude de l'origine réticulo-
lymphosarcomateuse du syndrome de MICKULICZ, d'autre part de faire

Le bilan ophtalmologique.

- 1°) - Au niveau des paupières : nous avons vu que l'examen anatomopathologique avait rejeté de façon formelle l'existence d'un neurofibrome plexiforme, pourtant localisé avec le maximum de fréquence à cet endroit. Seul existe un xanthelasma typique sur les paupières supérieures.
- 2°) - La cul-de-sac conjonctival supérieur gauche est le siège d'un petit ~~amas~~ tumeur bosselé, mou, indolore.
- 3°) - L'examen de la cornée à la lampe à fente est strictement normal. Il n'existe ni épaissement des nerfs cornéens ni tumeur cornéenne, ni opacification. Cellé-ci est bien transparente, le limbe est régulier, à droite comme à gauche. L'iris est de coloration normale. Il faut souligner l'absence de taches pigmentées, de nodules iriens, d'épaississement, d'atrophie et de télangièctasie de l'iris.
Les pupilles ne sont pas déformées.
Le cristallin est le siège d'une cataracte.
La choroïde est normale, ainsi que sclère et épisclère.
L'aspect de la rétine est normal. Elle n'est le siège d'aucune tumeur, d'aucune hémorragie d'aucun exsudat. Les vaisseaux sont un peu sinueux, les artères un peu grèles.
Au niveau de la papille n'existe ni oedème ni stase, ni atrophie primitive ou secondaire.

Par ailleurs, l'absence de baisse de l'activité visuelle d'altération campimétrique, d'exophtalmie, la constatation de canaux optique symétriques et superposables, d'une

selle turcique normale et de parois orbitaires d'épaisseur normale sur des clichés correspondants permettent d'éliminer un gliome du nerf optique une neurofibromatose des gaines du nerf optique, et peut-être avec moins de certitude un gliome du chiasma.

La tension oculaire est de 14 à droite, de 16 à gauche au tensiomètre de SCHROTZ.

L'acuité visuelle en vision de loin est de 3/10. Corrigée par un verre - 1,75 elle est de 7/10. A gauche, de 3/10 elle est portée à 4/10 avec un verre de - 3

Il n'existe pas d'astigmatisme au Javal.

Les voies lacrymales sont perméables.

Au total, un bilan ophtalmologique bien négatif dans l'ensemble. Outre une myopie et une cataracte bilatérale, seule entre dans le cadre de la maladie cutanée de VON RECKLINGHAUSEN la tumeur du cul de sac conjonctival supérieur gauche.

Les radiographies des orbites, de la selle turcique et des canaux optiques sont strictement normales.

Enfin, l'examen ORL, les radiographies de tout le squelette, confirment d'une part, l'absence d'atteinte du VIII, d'autre part l'absence de lésions osseuses en rapport avec la neurofibromatose. Par contre l'aspect de la 3^{ème} lombaire est typiquement celui d'une métastase cancéreuse. Pour être complet précisons l'absence de dysfonctionnement endocrinien et notamment l'absence de phéochromocytome.

MISE AU POINT SUR

La dégénérescence maligne de la maladie

de Von RECKLINGHAUSEN

=====

La transformation maligne d'éléments tumoraux jusque là restés bénins est un des problèmes les plus importants, posé par cette maladie habituellement héréditaire et d'excellent pronostic.

Rappelons que notre malade, hospitalisé pour un syndrome de MICKULICZ, était également porteur d'une neurofibromatose.

Il devient alors extrêmement intéressant de savoir dans quelle mesure, l'hypertrophie lacrymo-salivaire n'a pas pour origine, la transformation maligne d'une maladie cutanée de Von RECKLINGHAUSEN.

LES CIRCONSTANCES DE TRANSFORMATIONS MALIGNES :

La dégénérescence affecterait principalement les neurofibromes cutanés et sous cutanés les plus volumineux. Brusquement, ou de façon plus progressive, la tumeur s'accroît dans des proportions parfois considérables, devient en général douloureuse et prend un aspect inflammatoire.

Quand la tumeur se développe dans un neurofibrome des nerfs périphériques, elle peut rester un certain temps encapsulée. Elle envahit ensuite le périnèvre et finit par infiltrer les tissus voisins. Sa morphologie est variable : sphérique, ovalaire, ou bien irrégulière, bosselée.

Cliniquement, il est particulièrement difficile de déceler la transformation maligne. Cette dernière doit être suspectée lorsque la tumeur, jusque là quiescente, s'accroît rapidement. Le problème est encore compliqué du fait qu'une simple biopsie sur un neurofibrome non dégénéré semble pouvoir déterminer la cancérisation. Rappelons, à ce sujet que notre malade avait subi l'extirpation chirurgicale d'une volumineuse tumeur cutanée.

Les tumeurs intrathoraciques de la maladie de Von RECKLINGHAUSEN sont, sans doute, les plus aptes à dégénérer. Mais la transformation maligne peut également affecter une tumeur nerveuse centrale, ou une tumeur viscérale quelconque donnant alors un neuro-sarcome digestif.

Le pourcentage global de ces neurosarcomes est difficile à déterminer. Les statistiques étrangères donnent des chiffres très élevés de l'ordre de 10 à 12 % (GARRE - HOSOÏ - CHARACHE - PRESTON) . Ces chiffres apparaissent, en France, supérieurs à la réalité. (R. DEGOS - Dermatologie - Flammarion 1960)

Plusieurs tumeurs peuvent dégénérer simultanément ou successivement. Contrairement à l'opinion d'HOSOÏ, des métastases peuvent se produire sur les nerfs, dans le poumon dans l'encéphale ou dans les différents viscères (R. DEGOS).

LA NATURE DE LA TUMEUR MALIGNE :

L'aspect histologique habituel est celui d'un fibrosarcome ou d'un Schwannome malin, mais il prend parfois celui d'une tumeur polymorphe, ou d'une tumeur d'origine musculaire ou d'une tumeur franchement épithélioïde.

Les termes de fibrosarcome, de neuro-sarcome, de neuro-épithéliome, de gliomes et de Schwannome malin ont été utilisés selon les cas.

Le point le plus intéressant de la transformation maligne n'en reste pas moins la possibilité d'une dégénérescence sous l'influence d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale.

Beaucoup d'auteurs insistent sur cette éventualité :

Anciennement : HOSOÏ (1931), STEWART et COPELAND (1931)
plus récemment : BUCAILLE, (1945)

et plus récemment encore : P. MASSON - DELARUE - DUPERRAT.

La biopsie ou l'exérèse d'un neurofibrome bénin peut déclencher soit in situ, soit à distance, la dégénérescence maligne d'un ou de plusieurs neurofibromes.

Cependant, il est difficile d'affirmer cette action nocive des biopsies ou des interventions et certains auteurs font des réserves à ce sujet.

Au terme de cette étude, il nous apparaît que jamais encore n'a été décrite la transformation maligne d'une neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, en réticulo-lympho-sarcome, après exérèse chirurgicale d'une tumeur cutanée, ni, du reste, spontanément.

Devons nous pour cela admettre que chez notre malade, existaient : et une maladie de RECKLINGHAUSEN, et plus tardivement, une hémopathie maligne ?

Voici les faits ; nous laissons à nos lecteurs le soin de noter l'apparition d'une hémopathie maligne dans les mois qui ont suivi l'exérèse chirurgicale d'un molluscum pendulum.

C O N C L U S I O N S

En tout premier lieu, il nous apparaît comme indispensable de formuler les principes suivants :

Toute hypertrophie lacrymo-salivaire nécessite la mise en oeuvre d'examens complémentaires, au besoin répétés; nous insistons tout particulièrement sur l'importance de l'examen anatomopathologique. Dans la grande majorité des cas, ce dernier apporte la preuve étiologique, qui transforme cette "maladie" de MICKULICZ en un simple " syndrome ".

Nous pensons, enfin, avec Monsieur le Professeur Agrégé DESVIGNES avoir apporté à l'étude du syndrome de MICKULICZ un cas nouveau et unique : celui de l'association d'une maladie cutanée de Von RECKLINGHAUSEN avec un réticulolympho-sarcome se manifestant cliniquement par une hypertrophie lacrymo-salivaire.

Nous précisons à nouveau notre terme ; "Association "

Le problème de l'incidence qu'a pu avoir l'exérèse chirurgicale d'une tumeur royale dans la genèse d'un réticulolymphosarcome reste entier. Pour notre part nous n'avons rien rencontré de semblable dans la littérature française et étrangère.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur RENARD

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROCH

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

=====

- ABOULKER P. : Cas de S de M - Ann ORL p. 893 - 900
- ABOULKER P. et DREYFUS A : Presse Médicale 44 - 1139 - 1141 -
11/7/1936
- BERGERET et GALINET : 2 cas de S. de M
Bull. Méd. Paris So : 122 - 22/2/1936
143 - 29/2/36
- BARTOLI D. Thèse Paris 1950
- BERTHON: Contrib. à l'étude de la M. de MIK. Thèse Paris 1911-12
- CARRIERE (G) - HURIEZ - (C) - GERVOIS - (M) et DUPRET (R) :
(la gliofibromatose de Recklinghausen; Paris -
1938 - DOIN - ed.)
- CHARACHE (H) : Multiple neurofibroma With Sarcomatous transfor-
mation and Skeletal involvement.
(Arch. Derm. and Syph. 1939 -40 185-191)
- FRENKEL : Sur le S. de M. à l'état physiologique
(Bull. Soc. Med des Hop. de Paris 1912 (p. 578-581)
- FERRO - A : S de M à évol. leucémique - clinica pédiat.
Avril 33 - t. 15 pa. 257 - 275.
- FRONTEAU : Thèse Paris 1948
- FRANCOIS J. Les manifestations oculaires de la maladie de Recklin-
ghausen (Ann. Oculi 1948 - 181 p. 753 -791)
- GILBERT : Réaction uvéo-parotidiale With M. discase and Boecks
sarcoïd. 1940.
- GUILLAIN - KUDELSKI et LIEUTAUD : S. de M apparu au cours d'une
encéphalite épidémique - Bull de l'académie de Médecine
1922 - p. 80.
- HOLT (J) et WRIGHT (E) The radiologic features of neurofibroma-
tosis (Radiology - 1948 -51 pages 647 - 653)

- HOWARD (CP) : M.de MIK. et états associés : Internat clin.
1909 - t 8 page 30
- JEANSELME : M de MIK et Syphilis - J. de Médecine 1928
- LABBE (M) - BOULIN (R) JUSTIN BESANCON (L) - PETRESCOL - SOULIE(P)
S. de MIK au cours d'une leucémie aiguë.
Prat. Med. Fr - 12145 - 152 - Avril 31 - n° 4
- LE ROUX (J) : Les dystrophies osseuses de la neurofibromatose
(Thèse Paris 1941)
- LUCIEN - LEGER : Professeur Agrégé : Mal de MIK. Précis de chirurgie - Tome LLL - p. 433.
- LEROUX FRIEZ et VRASSE : A propos des épithélium salivaires
dits tumeurs mixtes. Revue de stomato 1941 -
n° 11 - 12 - 410
- LHUILLIER : S. de MIK d'origine lymphadénique (Thèse 1927)
- LIDZKA (P) et WASOWSKI (T) : M de M. cas avec leucémie lymphoïde
aiguë Polska Gaz. lek 12 : 679 - 682 - Août 1933
- Mc NAIRY (A.J.) et MONTGOMERY (H) : Cutanéous tumors of von Reck'
disease (Arch derm and syph. 1945 - 51 p. 384-390.
- MIKULICZ (J) : Uber eine eigenartige Symum. Erkrankung der
Thränen und Mundspeicheldrüsen Beit 2 - ch - Fest-
schrift - gewirdmet Th - Billroth - Stuttgart
1892 - p. 610.
- MONDOR (H) et LEGER (L) Quelques aspects chirurgicaux de la
neurofibromatose de Recklinghausen
(J. de chirur. 1946 - 62 - p. 341 - 364)
- MOSCOVICI ; S de MIK de nature syphilitique - Thèse Paris 1919.
- PERIN (L) : Maladie de Recklinghausen (in Nouvelle Pratique
Dermatologique - Paris - 1936 - page 481 à 491 -
Masson ed.)
- PIETZELE : Atteinte parotidienne au cours de la leucémie :
Thèse Paris 1944

- SAAFELD (E) et S. (U) : Die Recklinghausen (Berlin 1932 -
12/2 - p. 65 à 104 - Springer ed.)
- SARDA (O) : Hypertrophie physiologique de gl. salivaires et
lacrymales
S. de MIK - physiologiques - Thèse Toulouse 1912-1913.
- SAUSSOL (J) : Des diverses formes cliniques de la Mal. de MIK
Thèse Paris 1912.
- SICARD et LEBLANC : S de MIK avec absence de sécrétion salivaire
Bull et mem. Soc. méd. hop. Paris 1912 - page 960.
- VALIERE - VIALEIX : Traité d'ophtalmologie - MASSON 1939 -
Tome IV - page 41.
- WEYLAND (J) : Contribution à l'étude du SM - Thèse Paris 1927.
- WESCOTT (R.J.) et ACKERMAN (L.J.) Eléphantiasis neuromatosa
(a manifestation of Von Recklinghausen 's disease)
(Arch. Derm. and Syph. 1947 - 55 - page 233 à 241).

